

UNIVERSIDAD WESTHILL

FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD WESTHILL

VESTIGIA NULLA RETRORSUM

**TRATAMIENTO CON INTERFERON
 α 2B EN PACIENTES CON
PAPILOMATOMATOSIS LARÍNGEA
CAUSADA POR EL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO**

**TRABAJO DE TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO
P R E S E N T A :**

JOSE MANUEL MENDEZ LORENZO

TUTOR: DR. ENRIQUE TELLEZ

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tratamiento con Interferon $\alpha 2B$ en pacientes con Papilomatosis laríngea causada por el Virus del Papiloma Humano.

Introducción

Los virus del Papiloma Humano (VPH) son un grupo de virus con genoma DNA circular de doble cadena con unos 800 pares de bases, con capsida icosaédrica de 55nm de diámetro, perteneciente a la familia de los *Papillomaviridae* (5). El genoma del HPV tiene tres partes diferentes: una región de Control Larga (LCR), una región temprana (E) y una tardía (L). La primera contiene dominios o regiones reguladoras a favor del flujo. La región temprana codifica fosfoproteínas nucleares E1 y E2, que son necesarias para la transcripción y la replicación del genoma viral, así como proteínas de transformación celular E5, E6 Y E7, que detienen la actividad de proteínas reguladoras negativas de la célula en el interior del epitelio.

Las fosfoproteínas nucleares E6 y E7 funcionan como oncoproteínas de alto riesgo alterando la función de ciertas proteínas celulares manteniendo el estado tumorigénico se unen, a la proteína supresora del retinoblastoma (pRb) y liberan el factor de transcripción E2F. La proteína E6 de los VPH oncogénicos se une al p53 celular que la inactiva, bloqueando el mecanismo natural de la misma para detener el ciclo de replicación celular (5). Inducen la apoptosis de las células normales, pero de las anormales siguen funcionando y reproduciéndose, originando tumores. Representan una de las infecciones de transmisión sexual más común en la población en general, conociéndose actualmente más de 100 serotipos que, en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. Los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 son carcinógenos de alto grado para los humanos y tipos como VPH 6 y el VPH 11, principales causantes de la Papilomatosis Laríngea son reconocidos como posibles carcinógenos para los Humanos.

Como todos los virus de esta familia, los VPH sólo establecen infecciones productivas en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales. La mayoría de los VPH descritos no causan ningún síntoma en la mayor parte de la gente. Algunos tipos de VPH pueden causar verrugas o condilomas, mientras otros pueden generar infecciones subclínicas, que pueden llevar al paciente al desarrollo anormal de un estirpe celular y generar una Neoplasia siendo lugares frecuentes el Cérvix, Vagina, Ano, Laringe y Pene en hombres (5).

La Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR) se trata de una neoplasia multifocal benigna de la mucosa respiratoria causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH) especialmente de los tipos 6 y 11, teniendo un curso más agresivo el VPH tipo 11 (1), en ambos casos caracterizada por la aparición de formas vegetantes o vellosidades de tamaño variable, únicas o multicelulares benignas, en la superficie de la mucosa respiratoria siendo esta una enfermedad no curable y que tiende a tener recidivas en la mayoría de los casos reportados.

Se ha discutido la naturaleza tumoral o inflamatoria de esta enfermedad; Dahmann los describía como neoformaciones fibroepiteliales benignas en la que ambos tejidos el epitelial y el conjuntivo mostraban una actividad común y ordenada. Posteriormente Spira los conceptuaba como tumores benignos de etiología no clara, pero señalaba sus afinidades con los Condilomas Venéreos y las Verrugas. Para Virchow la Papilomatosis era una Paquidermia Verrugosa difusa de carácter inflamatorio.

Finalmente Borst señaló la existencia de dos modalidades de papiloma de etiología diferente, pero cuya morfología era similar: un blastoma maduro homotípico fibroepitelial y una hiperplasia de tipo papilomatosa que origina según las circunstancias verrugas, condilomas, hiperqueratosis, pólipos papilosos de las mucosas etc. Su descripción morfológica sigue siendo válida en la actualidad “tumoración fibroepitelial benigna con conservación íntegra de la membrana basal, incapaz de originar metástasis, pero sí de recidivar localmente y susceptible de sufrir excepcionalmente una degeneración maligna, menos de 1% de probabilidades.

No fue hasta 1990 cuando se adquirieron modernas técnicas genéticas y moleculares que ayudaron a definir que la Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR) es causada por el Virus del Papiloma Humano en sus serotipos 6 y 11. Caracterizada por lesiones verrugosas exofíticas en la vías aéreas superiores que tienden a recidivar y tienen el potencial de invadir todo el tracto respiratorio superior e inferior. Es una enfermedad benigna sin embargo tiene una significativa morbilidad y una rara mortalidad secundaria a una obstrucción de la vía aérea. El curso de la Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR) es variable con algunos pacientes experimentando regresiones espontáneas y otros sufriendo por la agresividad del crecimiento del papiloma requiriendo múltiples intervenciones quirúrgicas para su manejo. Múltiples estudios han demostrado que la infección por VPH en su serotipo 11 tiende a ser más agresiva que su serotipo 6 requiriendo mayor número de procedimientos quirúrgicos para su control, se estima que en Estados Unidos se realizan alrededor de 15 000 procedimientos quirúrgicos cada año a niños y adultos para el control de la Papilomatosis.(2)

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR) ha sido observada en los extremos de la vida, en pacientes en el período postnatal hasta pacientes de 85 años, en los niños es más fácil de diagnosticarla entre los 2 y 4 años de edad con disfonía siendo esta la presentación clínica más común, estadísticas mundiales nos hablan que la PLR(8) ,el 75% de los pacientes diagnosticados son a los 5 años de vida (2) ; aquellos niños que son diagnosticados a edades más tempranas tienden a tener un peor pronóstico que los diagnosticados a los 5 años o después, en los niños no se ha demostrado la tendencia hacia algún sexo en específico, en los adultos el pico de incidencia nos habla de edades entre 20 y 40 años y tiende a ser más común en hombre que en la mujer con una relación 2:1(8) .

La PLR genera un alto impacto socioeconómico en la población, se estima que el tratamiento de la PLR genera costos estimados de \$ 150 millones al año en los Estados Unidos ⁽²⁾⁽⁸⁾ , que día a día su incidencia aumenta considerablemente actualmente en Estados Unidos se calcula que se presenta en 4/100 000 Nacidos Vivos ⁽²⁾⁽⁹⁾ , en promedio un niño presentando PLR diagnosticado a la edad de 5 años requiere alrededor de 19 procedimientos quirúrgicos durante su vida con un promedio de 4.4 al año y en los adultos y niños con una PLR agresiva con tendencia a recidivar en poco tiempo se estima que se necesitaran de 40 procedimientos en toda su vida⁽⁸⁾ .

Kashima y colaboradores describieron una tríada epidemiológica ⁽⁹⁾ relacionada con la Papilomatosis Laríngea Recurrente Juvenil: primer producto, de parto vaginal, de madre adolescente. La incidencia en niños nacidos por cesáreas es 4.6 veces menor, en primogénitos es 1.6 veces mayor y en madres adolescentes 2,6 veces mayor ⁽⁹⁾.

TRANSMISION

El mayor reservorio del Virus del Papiloma Humano (VPH) especialmente en sus serotipos 6, 11, 16 y 18 es el tracto ano-genital, es de aquí donde se cree que las infecciones del tracto respiratorio tienen su origen; la infección por el VPH en el tracto ano-genital es la infección de transmisión sexual más común en la población en general ⁽³⁾; esto se manifiestan como un condiloma acuminate en el cérvix o la vulva en mujeres y pene o ano en los hombres, sin embargo se estima que el 10-20% de la población de Estados Unidos entre 15 y 49 años son DNA positivos para el VPH en adición con el 60% de madres en edad reproductiva son anticuerpos positivos y DNA negativos para VPH indicando una exposición pasada ⁽²⁾ .

El modo exacto de contagio por VPH en la PLR sigue permaneciendo una incógnita y mucho depende de la edad del paciente al momento de la presentación, se ha estudiado que la Papilomatosis Laríngea Recurrente Juvenil (PLRJ) se debe a madres con infección activa genital por VPH mientras que se cree que la Papilomatosis Laríngea en adultos pudiera estar relacionada con el contacto oro-genital entre sus parejas sexuales ⁽³⁾. Estudios retrospectivos y algunos prospectivos han demostrado que la transmisión de la madre - hijo se produce de manera vertical; Silverberg demostró que niños nacidos de una mamá con condilomas activos tenían un 23% de riesgo para el desarrollo de PLR comparados con niños que nacieron de madre sana ⁽³⁾ además demostraron que un trabajo de parto prolongado de más de 10 horas en una mujer con condilomas activos demostraba ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad debido a un mayor tiempo de exposición del bebé con el VPH en el canal vaginal, esto aun sigue siendo incierto ya que también se han sucedido casos de bebés que nacen por vía vaginal de madres con Condilomas activos y el niño no desarrolla ningún tipo de alteración laríngea, En los casos de niños nacidos por canal vaginal de madres con verrugas genitales, VPH DNA positivos han sido encontrados en un tercio a una mitad de las secreciones del tracto aerodigestivo pero solo algunos pocos desarrollan la enfermedad las estadísticas hablan de 1 en 400 la desarrollan ⁽⁴⁾ .

Factores de riesgo primarios para el desarrollo de PLR son el primer nacimiento o el primer hijo, madre con verrugas vaginales o condilomas, mujeres jóvenes menores de 20 años y baja situación socioeconómica de la madre. (3) Los factores de riesgo secundarios o que ayudan al desarrollo de la enfermedad suelen ser el estado inmunológico del paciente, el tiempo de exposición, la cantidad de virus al que estuvo expuesto y algunos traumas locales como pudieran ser intubación prolongada, reanimación neonatal y reflujo gastroesofágico. La cesárea como método de elección para el nacimiento del bebé en una madre con condilomas activos suele ser el método preferente por los Ginecólogos y Obstetras con el fin de prevenir el contagio del producto aunque este método de nacimiento no ha demostrado relevancia.

En Pacientes con Papilomatosis Laríngea Recurrente Adulta (PLRA) estudios han demostrado que han sido pacientes con múltiples parejas sexuales y que con frecuencia practican sexo oral sin protección en comparación con aquellos que no tienen múltiples parejas sexuales(8) y no practican sexo oral, esto sugiere que pacientes con PLRA están expuestos al virus en etapas más tardías de su vida que pacientes con PLRJ sin embargo el VPH tiene la capacidad de formar infecciones latentes en la placa de células basales de la laringe haciendo que la laringe se observe normal y se ha sugerido que la PLRA es una reactivación de la PLRJ adquirida en la infancia y que en esta etapa no causó ningún tipo de daño sin ser la PLRA una enfermedad de Novo(8).

Actualmente se ha estudiado que la PLR es una enfermedad si causada por el VPH en sus serotipos 6 y 11 como ya se habló anteriormente y que algunos factores de riesgo importantes sería madre (8) con condilomas activos, parto, estado inmunológico del bebé, reanimación neonatal con intubación, reflujo Gastroesofágico son factores a tomar en cuenta para el desarrollo de la enfermedad, aunque existen casos reportados donde teniendo estos factores empezando desde uno o varios juntos, no se desarrolló la PLR, entonces lo que en la actualidad es la teoría más actual es la intervención genética para el desarrollo de la enfermedad o no, ya que todos contamos con una carga viral positiva para el VPH, de que depende que se desarrollen esta aun actualmente incierto.

ETIOPATOGENIA

Se trata de una infección vírica con un periodo de incubación de unos tres meses, que cursa con Linfocitosis y Eosinofilia, presencia en suero de anticuerpos antipapiloma virus en muchos casos y analogía histopatológica con las verrugas cutáneas y los condilomas venéreos de probada etiología vírica. Con lesiones redondeadas de 0,3 a 0,5 nm de diámetro en las células de la capa superficial del epitelio que corresponden al VPH.

En el hombre se han descrito al menos 90 tipos antigénicamente distintos, reagrupados en subgrupos, según sus similitudes genómicas y su poder carcinógeno. En los papilomas laríngeos predominan los VPH de los subgrupos 6 y 11, que tienen el 85% de código genético común y son menos carcinógenos, que los subgrupos 16 y 18.

Los virus del papiloma humano VPH son específicos para cada especie y tienen un tropismo específico por el epitelio escamoso en el que pueden proliferar mediante síntesis del ADN viral, producción de proteínas virales y ensamble de virión. El virus penetra en las células basales, donde produce una infección subclínica, latente. La replicación viral interfiere en la maduración epitelial normal y produce un efecto citopático con acumulaciones intracitoplasmáticas que se manifiestan como cambios coilocíticos. Estas células epiteliales transformadas proliferan para formar tumores papilomatosos de epitelio escamoso, fibroepiteliales.

ANATOMIA PATOLOGICA

Característicamente presentan forma de lesiones sésiles, en racimos, de color rosado a rojo y pueden estar en la epiglotis, glotis o cualquier parte de la laringe (95%) aunque el principal sitio en donde se encuentra esta enfermedad es a nivel de las cuerdas vocales, la extensión subglótica es poco común estas lesiones se pueden confundir con carcinoma verrugoso en el adulto. Microscópicamente las lesiones están formadas por tejido conectivo vascular hiperplásico, el epitelio tiende a la hiperplasia con queratinización en las zonas más superficiales de las vegetaciones, las mitosis son raras y dispersas, la membrana basal se mantiene íntegra. Se observan coilocitos o células vacuoladas con inclusiones citoplasmáticas claras que indican la presencia de una infección viral.

Este virus DNA infecta las células basales del epitelio traumatizado y permanece en un estado latente para posteriormente proliferar a medida que estas células también lo hacen hacia la superficie. Las lesiones dentro de la laringe tienden a presentarse en los pliegues vocales verdaderos, los falsos, la subglotis y la superficie laríngea de la epiglotis, si bien son lesiones benignas su proliferación silenciosa, múltiple, y desordenada pueden llegar en ocasiones a obstruir la vía aérea. Algunas de las complicaciones importantes son la extensión de las lesiones al árbol traqueo-bronquial y la degeneración maligna a carcinoma escamo-celular principalmente en adultos.

Existen 2 tipos de papilomas. No Queratinizados que predominan en las poblaciones pediátricas y pueden ser:

- a) Típicos: con prueba microscópica de actividad celular proliferativa, que se continúa en las porciones más profundas del epitelio y se acompaña de escasas mitosis.
- b) Atípicos: en los que el grosor del epitelio está ocupado con células con aspecto similar a las capas basales y parabasales de la mucosa y tienden a presentar grados moderados a graves de pleomorfismo celular.

Queratinizados: son los papilomas que por lo general se encuentran en el adulto predominan entre los 21 y 50 años de edad y sus sitios predilectos son el paladar blando y duro y la úvula.

RELACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CANCERES NO GENITALES

Como se ha mencionado anteriormente la presencia de Virus del Papiloma Humano (VPH) han sido detectados en la piel, laringe, árbol traqueo-bronquial, mucosa oral y son los causantes de un amplio rango de lesiones tales como verrugas, verrugas genitales, PLR, y lesiones escamosas intraepiteliales de alto y bajo grado. Los VPH de alto grado han sido los mayormente implicados en el desarrollo de lesiones intraepiteliales, es aceptado que las oncoproteínas E6 y E7 del VPH actúen alterando la función proteica de las células y mantengan un estado tumorigenico, ayudando así a la malignización de las células y a su transformación. La presencia de VPH en otros cánceres no genitales provee alta funcionalidad y evidencia para la importancia de la Vacunación contra el VPH y que esta no solo sea aplicada a mujeres sino que incluya ambos sexos para la mayor protección de la población. La relación del VPH y el Cáncer Laríngeo es importante durante este proceso de transformación neoplásica, el VPH tipo 16 es el principal encontrado en esta etiología y en segundo lugar se encuentra el VPH tipo 6, la presencia de Coilocitos en el estudio histopatológico demuestra la infección por VPH, la cual se ha demostrado ser un factor de riesgo importante para la malignización de las lesiones primarias otro VPH el tipo 11 juega un papel importante en la PLR ya que se incrementa el riesgo de que las lesiones malignicen hacia Cáncer Laríngeo en los pacientes con PLR sin embargo otros investigadores han fallado en demostrar que la infección por VPH influye en la tasa de supervivencia como un factor pronóstico (7). La relación del VPH con el Cáncer Orofaringeo va del 12.6 % al 90.9% (7) y la carga viral ha sido más alta en el cáncer Tonsilar el cual ha ido incrementando el número de casos desde 1998 hasta el 2003 (7). El VPH relacionado con el cáncer tonsilar es el VPH tipo 16 el cual ha estado presente en más del 48% de los casos registrados sin embargo pacientes con tumores tonsilares VPH positivos tienen un mejor pronóstico y un alto riesgo de supervivencia contra pacientes VPH negativo (7). El Virus infecta las células primarias del epitelio mediante abrasión de la piel o de la mucosa en donde existe como una infección latente de larga evolución que se puede reactivar o persistir, sin embargo en la mayoría de los pacientes la infección por VPH permanece asintomática y en la mayoría de los casos se resuelve en un periodo de 2 años aunque existe el otro camino en donde la infección puede ser crónica y persistir por muchos años (7). El cáncer de Pulmón de células escamosas y el Adenocarcinoma son las principales causas de muertes relacionadas con cáncer ya que la incidencia del cáncer pulmonar ha ido aumentando mundialmente, etiologías tales como cigarro, contaminación, sustancias químicas y físicas tales como el asbesto y factores genéticos han sido de gran relevancia en la enfermedad la mayor incidencia de VPH en relación con el cáncer pulmonar fue del 21.7% (7) el riesgo de carcinoma de células escamosas se ha incrementado 3.5 veces en pacientes VPH positivos comparados con pacientes VPH negativos y es en esta estirpe celular de cáncer en donde mayor relevancia ha tenido con la expresión positiva de las oncoproteínas E6 y E7 además de la activación de la telomerasa transcriptasa reversa humana (7).

El VPH juega un papel etiológico de transformación maligna de las células epiteliales escamosas en sitios no genitales, esto ayuda a apoyar la vacunación contra el VPH no solo como una

herramienta preventiva en niñas, sino en ambos sexos por la alta relación que existe de malignidad de lesiones en sitios no genitales, esto debe de tomar importancia epidemiológica y ser estudiado a fondo para realmente saber si la vacuna de VPH pudiera proteger contra la aparición de lesiones papilomatosis en áreas no genitales y en pacientes ya con la papilomatosis pudiera ayudar a la erradicación inmunológica de la enfermedad.

PRESENTACION CLINICA PEDIATRICA

La presentación clásica se caracteriza por ronquera progresiva típicamente a la edad de 3 a 4 años, siendo la edad el factor de severidad de la enfermedad más importante después de los 3 años de edad los pacientes ya tienen una enfermedad multicentrica, requieren de más intervenciones quirúrgicas para el control de la enfermedad y la mayoría requiere una traqueotomía.

Los síntomas pueden ser comunes y variables que pueden ser confundidos con ciertas patologías laríngeas y del árbol traqueo-bronquial algunos ejemplos son: nódulos de cuerdas vocales, laringitis, asma, bronquitis, croup etc. Pediatras y Médicos Generales se equivocan al momento del diagnóstico ya que descartan la Papilomatosis Laríngea Recurrente y la dejan como una de las últimas posibilidades diagnósticas se dice que un niño que se presenta con ronquera, estridor laríngeo que no responde al tratamiento farmacológico es candidato a la realización de una endoscopia laríngea con el fin práctico de descartar alguna Papilomatosis.

Niños menores generalmente se presentan con llanto anormal o con obstrucción de la vía aérea sumados pueden aparecer el estridor y la ronquera y en algunas ocasiones tos e infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores

PRESENTACION CLINICA ADULTOS

El primer signo característico es la disfonía progresiva; la voz se va velando, aparece ronquera y pierde su timbre a medida que aumenta la cantidad local de papilomas, se presentan cuadros de obstrucción respiratoria variable con disnea que inicialmente es de esfuerzo, con tiraje intercostal inspiratorio, disnea discreta en reposo. Las obstrucciones graves pueden llevar a la asfixia, hipoxia y acidosis metabólica.

Otros síntomas son: tos, infecciones de las vías aéreas frecuentes, traqueobronquitis recidivante

EVOLUCION

Por definición la recidiva es la norma general de la enfermedad siendo independiente el sexo, la edad, la raza, la localización, la presentación de la enfermedad o la extensión inicial. El comportamiento es impredecible pero existen 2 grupos bien definidos:

- A. Benigna: se presenta en mayores de 5-6 años, su localización es eminentemente glótica y sus intervalos de recurrencia pueden oscilar entre varios meses a varios años. La evolución es hacia la curación después de 3 a 10 sesiones quirúrgicas cada vez más espaciadas.
- B. Progresiva: son las menos frecuentes su evolución se realiza en años e incluso durante toda la vida, las recidivas son continuas y cuenta con extensión a diferentes zonas de la vía aerodigestiva y puede existir el riesgo de una degeneración maligna de las lesiones.

Los papilomas respiratorios tienen también la potencialidad de convertirse en malignos especialmente si involucran la vía aérea inferior, se ha reportado que proteínas clave como son el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), la Rho GTP-asa, el oncogén Rac1 y la molécula pro inflamatoria (COX2) y su producto la Prostaglandinas (PGE) están sobrepresados en los papilomas comparados con tejidos sanos⁽¹¹⁾. Estas proteínas se han visto implicadas en diferentes neoplasias, la actividad del EGFR incrementa la proliferación e inhibe la apoptosis contribuyendo al crecimiento de cánceres epiteliales y es el blanco de diferentes medicamentos para el tratamiento de cáncer de Pulmón, Páncreas, Coló-recto, Cabeza y Cuello. Rac1 es la clave que regula diferentes funciones biológicas, incluyendo proliferación y el citoesqueleto celular y ha sido implicado en tumorigenesis⁽¹¹⁾.

El papel de COX2 se ha estudiado en el Cáncer Coló-Rectal y en otro tipo de Cánceres, en donde se ha observado un decremento en el riesgo del 40-50%. En los Papilomas diferentes células epiteliales expresan EGFR, COX2 y Rac1 actuando en su patogenia de la enfermedad lo que conlleva a una expresión elevada de COX2. La inhibición de esta molécula, con un Inhibidor Selectivo de la COX2 (Celecoxib) ha demostrado la reducción en la proliferación celular y aumenta la tasa de apoptosis⁽¹¹⁾.

DIAGNOSTICO

Existen diferentes métodos para el Diagnóstico de Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR), la detección molecular del DNA, del Virus del Papiloma Humano (VPH) es el “gold estándar” para la identificación de VPH en el tejido y en las muestras celulares. Estas técnicas incluyen la hibridación no amplificada, hibridación in situ, captura de híbridos. Diferentes métodos incluyen sensibilización y especificación diferentes. La reacción en cadena de Polimerasa (PCR) es el método más confiable actualmente utilizado y es extremadamente específico y sensible⁽⁷⁾.

Otras alternativas diagnósticas más específicas pero invasivas son la toma directa de biopsia de la lesión mediante laringoscopia directa y broncoscopia, en ambas se permite la visualización macroscópica de las lesiones además de la toma de muestras para la confirmación mediante

biopsia histopatológica ⁽³⁾, tipificando el tipo de virus del que se trata y así poder hacer un probable pronóstico de la enfermedad. Los estudios de imagen son de poca utilidad en la enfermedad teniendo mayor relevancia la Tomografía Axial Computarizada (TAC) ⁽³⁾ la cual nos podría permitir en caso de tener lesiones exofíticas grandes, observar la localización, el grado de invasión y proponer un plan terapéutico utilizando un método no invasivo como lo es la TAC. Las radiografías de Tórax carecen de sensibilidad y especificidad por lo tanto en la actualidad ya no se utilizan ⁽³⁾.

Es parte importante de la enfermedad realizar un diagnóstico certero desde el principio de la enfermedad, o desde que el paciente empieza con los síntomas estudiarlo de la manera más amplia para detectar el problema rápido y comenzar con la terapéutica necesaria para su erradicación o control ⁽⁷⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la Papilomatosis Laríngea Recurrente en la actualidad sigue siendo todo un reto clínico y quirúrgico difícil de alcanzar y que por lo general tiende a remitir en cuestión de meses e incluso en años, los pacientes buscan cualquier alternativa para darle fin a su problema y tratar de mantenerse el mayor tiempo posible sin nuevas lesiones, esto tiene un impacto importante en el sector salud de todos los países en donde los casos de PLR han ido incrementándose año con año, existen dos vertientes en el tratamiento de esta enfermedad la vertiente quirúrgica en donde el paciente es sometido a diferentes cirugías, con técnicas como lo son la Electrocoagulación, extirpación con laser de Bióxido de Carbono CO₂, Impregnación de las lesiones con Cidofovir vía laringoscopia, Criocirugía, Traqueotomía la cual se realiza como medida precautoria de obstrucción de vía aérea superior, sin embargo todos estos tratamientos no han llegado a ser curativos al 100%, ya que los pacientes con esta enfermedad remiten en múltiples ocasiones y en necesario la realización de múltiples cirugías en promedio de 4 a 6 cirugías por paciente al año.

La otra vertiente es el tratamiento farmacológico en donde se han utilizado múltiples agentes como la quimioterapia con Arabinosido de Citosina, Factor de Transferencia, Cidofovir, Ribavirina, Interferon, Inhibidores de Cicloxigenasa 2, Erlotinib y algunas otras terapias que están ahora en voga para el tratamiento de esta enfermedad no han tenido la respuesta que los clínicos esperaban y sigue siendo difícil elegir cual es el algoritmo terapéutico a seguir, la combinación de diferentes agentes puede llevar al paciente a un estado libre de lesiones por meses pero en cualquier momento estas reaparecen y muchas otras veces el tratamiento farmacológico no actúa de la manera esperada por lo que el paso al tratamiento quirúrgico es inevitable.

El manejo de la Papilomatosis Laríngea Recurrente debe de ser como si se tratara de una enfermedad crónico degenerativa, con citas recurrentes de control, con el médico especialista ya sea Otorrinolaringólogo o Neumólogo y en cada cita se debe de valorar, el estado general del paciente, síntomas de oclusión de vía aérea superior, disnea, se debe de realizar laringoscopia directa de control para tener una idea de como es que el tratamiento ha ido actuando y reclasificar las lesiones, preguntar además si hay reacciones adversas al medicamento empleado

y valorar el uso de toma nueva de biopsias o si es necesario realizar una broncoscopia si se sospecha de lesiones en tracto respiratorio inferior.

La incidencia de esta enfermedad va a aumentando en el mundo, y por lo tanto terapias nuevas se están poniendo a prueba y se encuentran en estos momentos en estudios para posteriormente ser liberadas al mercado, otro aspecto importante que ya está en implementación es la Vacunación con la vacuna pentavalente a ambos sexos en menores de 13 años y que no hayan iniciado su vida sexual estos factores, van encaminados a la reducción de la transmisión del Virus y a la Prevención de las enfermedades que este causa.

TRATAMIENTO QUIRURGICO

- **Extirpación con Laser de bióxido de carbono (CO₂):** es el tratamiento de elección y se realiza mediante una laringoscopia con visión directa de las lesiones las cuales son fragmentadas por una hoja de rotación rápida, es el principal método en todo el mundo debido a su poco riesgo de daño y que ataca directo solo a las lesiones. Complicaciones: Neumotórax, Enfisema Subcutáneo, perdida de piezas dentarias, Hemorragias, fibrosis y edema laríngeo.
- **Traqueotomía:** se realiza en pacientes cuya enfermedad es ya muy avanzada ya sea al momento del diagnostico o el paciente comience a tener obstrucción progresiva de la via aérea superior, los riesgos es que la PLR tiende a colonizar el sitio de la traqueotomía empezando a generar lesiones en este sitio por lo que el riesgo de que la enfermedad avance a el árbol traqueo-bronquial aumenta considerablemente.
- **Criocirugía:** se utiliza la aplicación sobre las lesiones de Nitrógeno a una temperatura de - 40 a -70 C° por 40 segundos directamente en las lesiones produciendo congelamiento del líquido intracelular y ruptura de estructuras celulares. Posterior a esto las lesiones son extraídas debe existir un intervalo de 6 meses entre una intervención a otra. Complicaciones: edema y cicatrices.
- **Electrocoagulación:** se puede realizar mediante aspirador coagulador monopolar o pinzas para microcirugía su acción provoca desnaturalización de las proteínas y desecación lo cual facilita la excisión de los mismos tiene la ventaja de que sangra muy poco.
- **Impregnación Local de Antiviral:** Por lo general este tratamiento se realiza con Cidofovir o Ribavirina vía laringoscopia directa y mediante una aguja de .3mm se impregna la lesión con los antivirales, esta terapia ha tenido poco resultado y se siguen prefiriendo las terapias con laser e incluso la criocirugía.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

- **Quimioterapia:** Arabinosido de Citosina a dosis de 3 a 6mg/kg por via intravenosa por 4 dias seguidos, seguido de un descanso y su administraci3n semanal hasta la remisi3n o la presencia de efectos adversos. Tambi3n se ha utilizado el 5 Fluoracilo en aplicaci3n t3pica atraves de laringoscopia directa estos tratamientos no han mostrado tener una relevancia suficiente para que se incluyan dentro de las metas del tratamiento.
- **Factor de Transferencia:** este inmunoactivador e inmunoacelerador ayuda a la erradicaci3n del virus pero su tratamiento no ha sido completamente probado y comprobado aunque podr3a ser en un futuro el tratamiento co-ayudador de los antivirales, el interferon o alg3n otro tipo de terapia quir3rgica (6).
- **Cidofovir:** Es un an3logo nucleosido de las citocinas con una potente actividad antiv3rica tanto *in vitro* como *in vivo* contra algunos virus tales como *Citomegalovirus*, *Herpes Simple tipo 1 y 2*, *Varicela Zoster*, *Epstein Barr*, *Herpes tipo 8 y 6*, *Poliomavirus*, *Adenovirus* y *Papilomavirus*. La informaci3n disponible menciona que el Cidofovir t3pico e intravenoso es un antiv3rico potente con actividad contra diversos tipos de ADN – Virus que causan enfermedades cut3neas, es una mol3cula polar soluble en agua que deber3a presentar absorci3n gastrointestinal pero actualmente no existen preparaciones orales solamente por la v3a end3vena.

Tras su incorporaci3n a la c3lula anfitri3n el Cidofovir experimenta dos fosforilaciones, v3a monofosfato quinaza y piruvato quinaza form3ndose as3 el metabolito activo llamado difosfato de Cidofovir este presenta similitud estructural con los nucle3tidos y es un substrato alternativo para la ADN polimerasa del Virus, actuando como un inhibidor competitivo. Esta incorporado en la formaci3n de la cadena de ADN del virus y bloquea las s3ntesis posteriores de ADN viral dando lugar as3 a una infecci3n viral improductiva.

El metabolito activo del Cidofovir el difosfato de Cidofovir inhibe la ADN polimerasa viral lo que lleva a una reducci3n en la s3ntesis de ADN viral. La actividad del Cidofovir se ve pr3cticamente anulada en virus ARN. Las c3lulas ba3adas con Cidofovir sufren una marcada reducci3n del crecimiento celular quedando atrapadas en la fase S del ciclo celular lo que indica una parada en la S3ntesis del ADN, adem3s este potente antiviral induce a las c3lulas infectadas por VPH una fragmentaci3n del ADN y actividad proteasa CPP32 un fen3meno temprano y crucial en la inducci3n de apoptosis.

Las reacciones adversas del Cidofovir incluyen fiebre, erupci3n cut3nea, nauseas, vomito, reacciones de hipersensibilidad al medicamento y la m3s grave de todas la nefrotoxicidad. Esta terapia es actual en el tratamiento de la Papilomatosis Lar3ngea Recurrente, todav3a no se tiene perfectamente reconocido su eficacia pero si se ha demostrado una reducci3n y erradicaci3n de las lesiones en terapia conjunta con el Interferon α 2B esta terapia aunada a un procedimiento quir3rgico efectivo.

- **Interferon:** es la terapia más comúnmente aceptada para la PLR es la administración sistémica de Interferon α 2B (INF). INF son una familia de proteínas reguladoras no específicas con una variedad de actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Existen 2 principales tipos de Interferones: Tipo 1 (α y β) que son secretados por todas las células nucleadas después de una infección viral el INF α es producido por los leucocitos infectados y el INF β por los fibroblastos.

Los INF no tienen directamente una actividad antiviral sino que ejercen sus efectos antivirales induciendo la producción de más de 24 proteínas en células expuestas y los efectos antivirales son mediados por la inhibición de la penetración viral, alterando la síntesis o metilación del RNAm, translocación de proteínas virales, armado viral y liberación, dependiendo de la familia viral estos pueden ser inhibidos en uno o más pasos ya antes mencionados, este efecto antiviral no podría ser posible si los INF no tuvieran una estrecha relación con células del sistema inmunitario de cada organismo modificando la respuesta del huésped ante la infección (6).

El Interferón α 2B recombinante es una proteína soluble en agua, con un peso aproximado de 19,300 daltons. Es obtenido de un clon de la bacteria *E. Coli* que contiene un plásmido híbrido con el gen de interferon α 2B de leucocitos humanos. La actividad del INF se expresa en forma de Unidades Internacionales (UI), donde 1 mg de la proteína de INF corresponde a 2.6×10^8 U.I. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del INF α 2B recombinante con la actividad de preparación de referencia internacional del interferon de leucocitos humanos establecido por la Organización Mundial de la Salud.

Los INF ejercen sus actividades celulares al unirse a receptores específicos de membrana en la superficie celular, una vez unido a la membrana el interferon inicia una secuencia compleja de acontecimientos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se piensa que este proceso es responsable, al menos en parte de diversas respuestas celulares a interferon incluyendo la inhibición de la replicación viral en células infectadas por el virus, supresión de proliferación celular y actividades inmunomoduladoras, como incremento de actividad fagocítica de macrófagos y citotoxicidad específica de linfocitos para células diana. Todas estas actividades contribuyen a los efectos terapéuticos del Interferón.

Con respecto a su Farmacocinética y la Farmacodinamia después de la administración Intramuscular o Subcutánea se detectan concentraciones séricas máximas entre 3 y 12 horas después de la administración (6), la Vida Media de estos fármacos es de 3 horas después de 16 horas no se detectan concentraciones séricas medibles. La excreción del fármaco es renal en más del 90% el resto se elimina por vía biliar (6).

Los Interferones causan efectos adversos mediatos y tardíos los cuales están relacionados con la dosis administrada, a dosis de 1 -2 millones de UI la mayoría de la gente desarrolla un pequeño resfriado acompañado de fiebre, cefalea, mialgias, artralgias a alteraciones abdominales, estos síntomas por lo general aparecen en la primera semana de tratamiento y remiten con el avance del tratamiento(6). Muy rara vez requieren interrupción del

tratamiento o modificaciones a la dosis. En dosis mayores e intoxicaciones los Interferones en administración sistémica general alteraciones neuropsiquiátricas y supresión de la médula ósea, por lo general un 10 – 20% de los pacientes en tratamiento con interferon generan alteraciones neuropsiquiátricas. La Neutropenia y la Trombocitopenia son los datos más frecuentes de supresión medular (6).

Efectos adversos menos comunes incluyen: exacerbación o desarrollo de problemas inmunológicos (hipo e hipertiroidismo), disfunción renal (proteinuria, hematuria, insuficiencia renal, síndrome nefrótico en pacientes transplantados), disfunción cardíaca (hipotensión, arritmias, cardiomiopatías), diabetes, infiltrados pulmonares, disfunción hepática (hipertrigliceridemia, enzimas elevadas) (6).

Los pacientes con cuentas plaquetarias menores a 50,000/mm³ no deben recibir administración intramuscular y en ellos se deberá administrar subcutáneamente, si durante la administración se presentan efectos adversos la dosis puede reducirse al 50% o discontinuarse temporalmente hasta la desaparición de los mismos, si se desarrolla intolerabilidad persistente después de ajustar la dosis, o progresión de la enfermedad debe suspenderse la administración. Algunos de los valores de referencia utilizados han sido la cuenta de Leucocitos, Plaquetas y Granulocitos con el fin de identificar un síndrome de supresión medular.

Dosis Interferon	Leucocitos	Granulocitos	Plaquetas
Reducir un 50%	<1,500 mm ³ (adultos y niños)	< 750mm ³ (adulto) < 1000 mm ³ (niño)	< 50,000 mm ³ (adulto) < 100, 000mm ³ (niño)
INTERRUMPIR	<1,200 mm ³ (adultos y niños)	< 500mm ³ (adulto) <750 mm ³ (niño)	< 30, 000mm ³ (adulto) < 70, 000mm ³ (niño)

Papilomatosis Laríngea la dosis recomendada de Interferon α 2B es de 3 millones de UI/m², administrados por vía subcutánea tres veces por semana (6) (en días alternos) comenzando después de la extirpación quirúrgica con láser del tejido tumoral. La dosis debe de ajustarse dependiendo de la tolerancia farmacológica de cada paciente y la respuesta al tratamiento puede requerir más de 6 meses (6).

- **Celecoxib:** Es un inhibidor selectivo de la Cicloxigenasa 2 (COX2) que inhibe la síntesis de Prostaglandinas (PGE) que ha sido utilizado en diferentes estudios histoquímicos. E6 y E7 son genes primarios que no solo son esenciales para la replicación viral (12), sino que también codifican en las proteínas implicadas en la inducción de carcinogénesis del VPH.

Incubación celular mas prostaglandinas (PGE) exógenas resulto en un incremento en los niveles de E6 y E7 niveles de mRNA mientras la inhibición de COX2 con Celecoxib resulto en una disminución de los niveles de RNA, Notablemente el VPH tipo 16 fue más suceptible en cuanto a los niveles de PGE comparado con el VPH tipo 11, estos resultados ayudan a la posibilidad de un tratamiento nuevo con Inhibidores Selectivos de la Cicloxigenasa 2 cuya inhibición ayuda a aumentar la susceptibilidad del Virus, en la actualidad distintos estudios multidisciplinarios se están llevando a cabo con este medicamento (11).

- **Erlotinib:** Es un inhibidor reversible de la Tirosin Kinasa que actúa en el receptor del factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), este fármaco es utilizado para tratar el cáncer de células pequeñas en pulmón, cáncer de páncreas y otros tipos. En caso de la Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR) se ha estudiado que el factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) está sobre expresado en la enfermedad al igual que las Prostaglandinas (PGE₂), el bloqueo del EGFR con el Erlotinib puede suprimir la actividad de la Cicloxigenasa 2 (COX2) y la expresión indirecta de PGE₂ (12). El bloqueo de las PGE₂ está asociado con apoptosis de las células infectadas con el VPH. La terapia combinada con Celecoxib un inhibidor de la COX2 y Erlotinib un inhibidor del EGFR es una combinación actual sugerida para el tratamiento de la PLR ya que actúan en la regulación de la proliferación celular, migración celular e invasión celular, existen diferentes estudios que estudian esta teoría y otros que se siguen desarrollando(12).

PREVENCIÓN

La meta de los tratamientos quirúrgicos actuales e.j. Criocirugía, Láser, Microdebridaciones, Extirpación con Láser de CO₂, para el manejo de PLR es el control de la enfermedad, preservación de la voz, prevención de complicaciones hasta que la enfermedad resuelve espontáneamente ⁽⁸⁾. Dada la cantidad de procedimientos que una persona requiere y el alto costo para los servicios de salud la meta ideal sería la prevención de la enfermedad.

La terminación del embarazo por vía abdominal reduce el riesgo de transmisión vertical de PLR sin embargo este procedimiento está asociado con mayor morbilidad y mortalidad materna y mayor costo a los servicios de salud que la terminación del embarazo por vía vaginal. El mayor avance en la enfermedad es la creación de la Vacuna Cuadrivalente para el Virus del Papiloma Humano, esta vacuna tiene licencia actual por la FDA para la prevención del Cáncer Cervical, Adenocarcinoma In Situ, Neoplasias Intraepiteliales grado 1 al 3 según la clasificación de Bethesda, Verrugas Genitales asociadas a VPH tipos 6,11,16 y 18⁽⁸⁾. El Centro de Control para las Enfermedades (CDC) en Atlanta, Georgia EUA recomienda la vacunación para todas niñas de entre 11 y 12 años de edad, niñas y mujeres de 13 a 26 años que no han sido vacunadas y niñas tan jóvenes como 9 años ⁽⁸⁾.

Recientemente niños de entre 9 y 18 años han sido inducidos en los grupos de pacientes elegibles para vacunación con la vacuna cuadrivalente. Basados en estas recomendaciones numerosos países han adaptado esta conducta de vacunación de niños y niñas por igual sin embargo esto apenas está empezando a funcionar e incluso se ha planteado la necesidad de que la vacuna ya se incluya en el esquema básico de vacunación y se incluya por igual en las cartillas de niños y niñas⁽⁸⁾. Basados en los estudios disponibles la vacuna esta predestinada a reducir la incidencia, morbilidad, mortalidad, de infección cervicovaginal por VPH. Otro beneficio es la disminución de la incidencia de PLR en todos los grupos de edad y reduce en un 20-25% el carcinoma de células escamosas atribuido al VPH⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾.

Teóricamente la Vacunación Universal con la vacuna cuadrivalente puede llevar a la eliminación de reservorios maternos y paternos del VPH, y llevar a la erradicación de PLR causada por el VPH tipos 6 y 11, múltiples estudios seguirán en este tema en el futuro para saber la efectividad de la vacuna cuadrivalente en la prevención y erradicación de la enfermedad.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Que efectividad en nuestro medio tiene el Interferon $\alpha 2B$ en el tratamiento de la Papilomatosis Laríngea Recurrente causada por el Virus del Papiloma Humano serotipos 6 y 11, en pacientes previamente diagnosticados por Laringoscopia Directa y biopsia histopatológica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en un periodo de 6 a 12 meses recibiendo este tratamiento.

HIPOTESIS

Si es el Interferon $\alpha 2B$ el mejor tratamiento, no curativo para la Papilomatosis Laríngea causada por el Virus del Papiloma Humano serotipos 6 y 11, en pacientes previamente diagnosticados por Laringoscopia Directa y Biopsia Histopatológica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad del Interferon $\alpha 2B$ en 6 a 12 meses como un tratamiento paliativo no curativo en la Papilomatosis Laríngea Recurrente, en pacientes previamente diagnosticados con esta enfermedad mediante la Biopsia Histopatológica y la Laringoscopia Directa con diversos grados de severidad

JUSTIFICACION

Se ha demostrado que la Papilomatosis Laríngea Recurrente infantil y adulta es una enfermedad incapacitante para las funciones laríngeas, siendo el síntoma principal la disfonía, aunque la mayoría de los casos cursan asintomáticos, a medida que avanza la enfermedad el pronóstico es reservado y va empeorando debido a la falta de un tratamiento definitivo, y que al no haber un tratamiento curativo hasta la fecha puede llevar al paciente a la muerte por asfixia. Solo existe un tratamiento sintomático a través de procedimientos quirúrgicos o medicamentos que no han podido resolver por completo la Papilomatosis Laríngea Recurrente.

El motivo de este trabajo es definir la efectividad del Interferon $\alpha 2B$ en 6 a 12 meses como tratamiento paliativo, no curativo, ni definitivo en la Papilomatosis Laríngea así como verificar

el tiempo en que las lesiones volvieron a aparecer si es que las hubo, reacciones adversas secundarias al Interferon.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la efectividad del Interferon $\alpha 2B$ en 6 a 12 meses de tratamiento de acuerdo a los grados de severidad de pacientes con papilomatosis
- Determinar la diferencia en la respuesta de acuerdo al tiempo de evolución
- Reportar las reacciones adversas más comunes de este Medicamento
- Estudiar la distribución de la enfermedad en la población Mexicana en comparación con la literatura internacional.
- Conocer si existe alguna patología asociada a la Papilomatosis en nuestro grupo de pacientes.
- Conocer el curso que tuvo la enfermedad en cada paciente
- La cirugía modifica el curso de la enfermedad y la respuesta al interferon
- Determinar la efectividad de 6 a 12 meses de tratamiento en pacientes con dosis de 5 000 000U dos veces por semana

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes derechohabientes afiliados al ISSTE.
- Pacientes diagnosticados Histopatológicamente de Papilomatosis Laríngea Recurrente.
- Ambos Sexos.
- Pacientes sin tratamiento previo de Interferon.
- Edad entre 10 a 90 años.
- Que se cuente con la información necesaria para el estudio.
- Paciente sin enfermedad pulmonar de otra índole.

- Paciente sin enfermedad alérgica.
- Paciente con cualquier grado de lesiones en vías aéreas superiores.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes no derechohabientes o no afiliados al ISSTE.
- Pacientes no diagnosticados de Papilomatosis Laríngea Recurrente.
- Pacientes que no cuenten con Laringoscopia Directa o Biopsia Histopatológica para el diagnóstico.
- Pacientes tratados con otros medicamentos diferentes al Interferon como Inmunoterapia o Antivirales.
- Paciente sin completar los 6 meses de tratamiento.
- Defunción del Paciente antes del estudio o investigación
- Que no se cuente con el expediente del paciente
- Pacientes menores de 5 años

METODOLOGIA

Se realizara un estudio Analítico tipo Cohorte en donde se analizara por medio de la información recabada en los expedientes de pacientes diagnosticados con Papilomatosis Laríngea Recurrente por el servicio de Otorrinolaringología o Neumología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSTE) que cuenten con el diagnóstico de la enfermedad a través de biopsia histopatológica y laringoscopia directa donde se confirme la existencia de lesiones evidentes en cuerdas vocales o cualquier parte de las vías aéreas superiores y serán clasificadas según la propia hoja estándar de clasificación y tipificación viral. Los criterios a tomar en cuenta en este estudio fueron la Edad, el sexo de cada paciente, la confirmación histológica de la enfermedad a través de biopsia, el tiempo de evolución de la enfermedad así como los tratamientos previos recibidos, el número de cirugías previas realizadas, enfermedades concomitantes al momento del diagnóstico de la Papilomatosis, si el paciente se le practico Traqueotomía, Clasificación de las lesiones según la tipificación establecida por el Hospital esta se realizara al momento del diagnóstico y al final del tratamiento, que todos los pacientes hayan recibido el tratamiento de Interferon con la dosis de 5 millones subcutáneas dos veces por semana en un periodo de 6 a 12

meses, cuáles fueron los síntomas más comunes que se presentaron al momento del diagnóstico de la enfermedad y los síntomas que se presentaron al concluir el tratamiento, el lapso de tratamiento si se cumplieron los 6 meses o se prolongó hasta un año, los efectos secundarios de interferon así como la severidad de cada uno y si fue necesario utilizar medicamento y cual de estos para eliminar los efectos secundarios. Más adelante se presentan los campos para la clasificación de los pacientes.

Tiempo de Evolución: -1 año, 1 a 3 años, 3 a 6 años, más de 6 años.

Cirugías de Resección Previas: 1, 1 a 3, 3 a 6, más de 6 cirugías.

Clasificación de la Lesión:

- GRADO 0: Sin lesión evidente a la Laringoscopia Directa.
- GRADO I: Lesión localizada en una cuerda vocal sin datos de otra lesión en vía aérea superior.
- GRADO II: Lesión localizada en una o dos cuerdas vocales que ya comprometen la luz glótica.
- GRADO III: Lesión localizada en una o dos cuerdas vocales, que ya compromete la luz glótica pero que además ya afecta comisura anterior y posterior, aritenoides y epiglotis.
- GRADO IV: Lesión localizada en cualquier parte de la vía aérea superior pero que además invade tráquea, bronquios o esófago.

Síntomas referidos por los pacientes al momento del diagnóstico y después del tratamiento:

- Disfonía
- Tos
- Expectoración
- Sensación de Cuerpo Extraño
- Afonía
- Disnea

Lapso de tratamiento con Interferon 5 millones subcutáneas dos veces por semana:

- 6 meses de tratamiento

- 6 a 12 meses de tratamiento

Efectos secundarios del Interferon:

- Fiebre
- Artralgias
- Cefalea
- Inflamación Local
- Mialgias
- Farmacodermia
- Choque anafiláctico

Clasificando en grados Leve – Moderado – Severa

Leve: No interviene en el desarrollo de las actividades a diario

Moderada: Limita las funciones diarias.

Severa: Incapacita el desarrollo de las funciones diarias.

Esta será la clasificación que se utilizara para ordenar y analizar la información obtenida de los expedientes.

- Edad
- Sexo
- Patologías Agregadas
- Clasificación de las lesiones antes del tratamiento con el Interferon $\alpha 2B$ de 6 a 12 meses
- Clasificación de lesiones post tratamiento con Interferon $\alpha 2B$ de 6 a 12 meses
- Cirugías de resección y técnica empleada
- Evolución y mejoría de la enfermedad

- Reacciones adversas al medicamento
- Tiempo en que la enfermedad volvió a Recidivar.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se analizaron 39 pacientes con el diagnóstico de Papilomatosis Laríngea Recurrente, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre comprobado por Biopsia Histopatológica de los cuales 25 fueron del sexo masculino y 14 del sexo femenino (Tabla 1) con un promedio de edad de 41 años. El tiempo de evolución de la enfermedad en el 51% de la población a estudiar fue de 1 a 3 años apartir del diagnóstico, en el 43% de la población fue de más de 6 años y en el 12% de la población fue de 3 a 6 años. (Tabla 2)

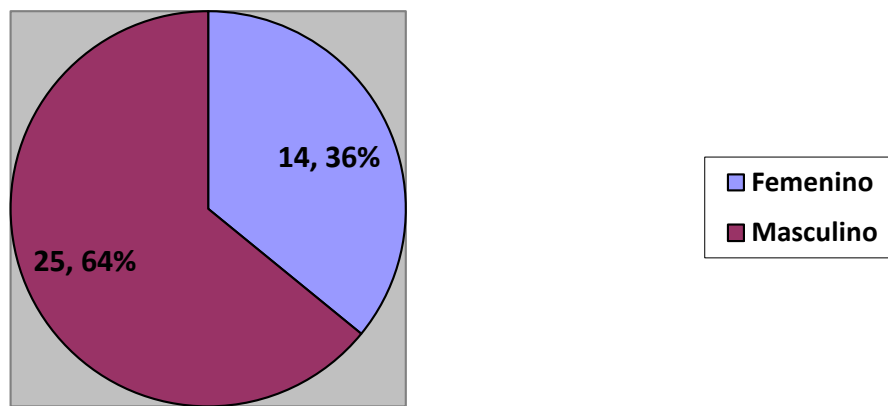


Tabla 1. Sexo de Pacientes

Con respecto a las cirugías realizadas el 12.8% de la muestra no necesito ningún procedimiento quirúrgico, el 53.8% de la población requirió de 1 a 3 cirugías y el 25.6% de la población requirió de 4 a 6 cirugías y por último el 7.6% de los pacientes necesito más de 6 cirugías previas al tratamiento con el Interferon. El lapso de tratamiento en el estudio fue de 30.7% de los pacientes recibieron el interferon por 6 meses y el 69.7% recibió el interferon por 12 meses. (Tabla 3) Las enfermedades concomitantes más frecuentes en la muestra estudiada fueron Hipertensión Arterial Sistémica en el 25% de los casos y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el 23% de la población.

El objetivo del estudio fue la estadificación de las lesiones en pacientes que solo recibieron como tratamiento único el interferon, en base a la clasificación realizada en el hospital existiendo una clasificación pre tratamiento y una clasificación post tratamiento, el tiempo de administración del interferon fue de 6 meses a 1 año.

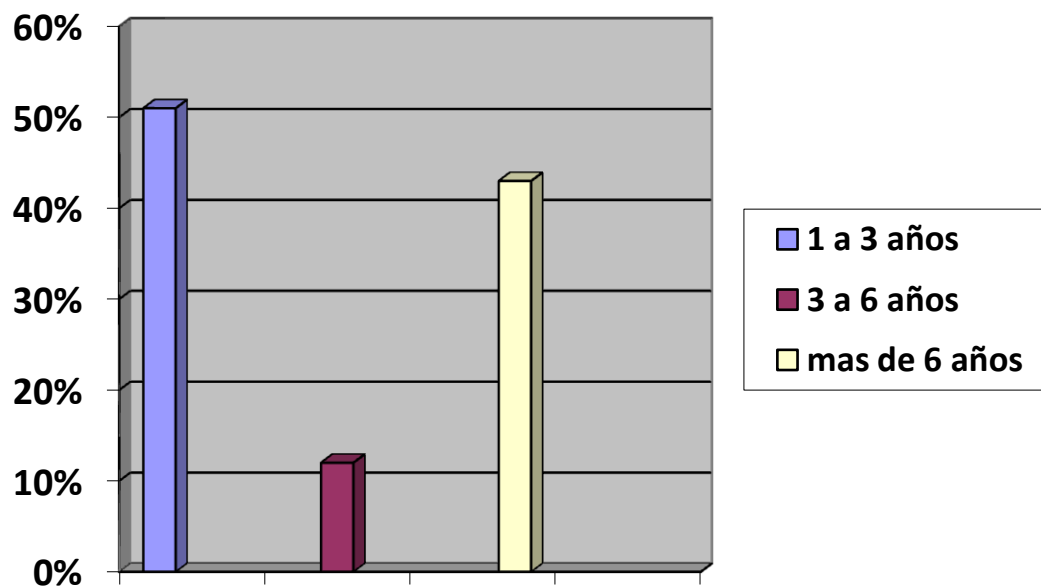


Tabla 2. Tiempo de evolución de la enfermedad.

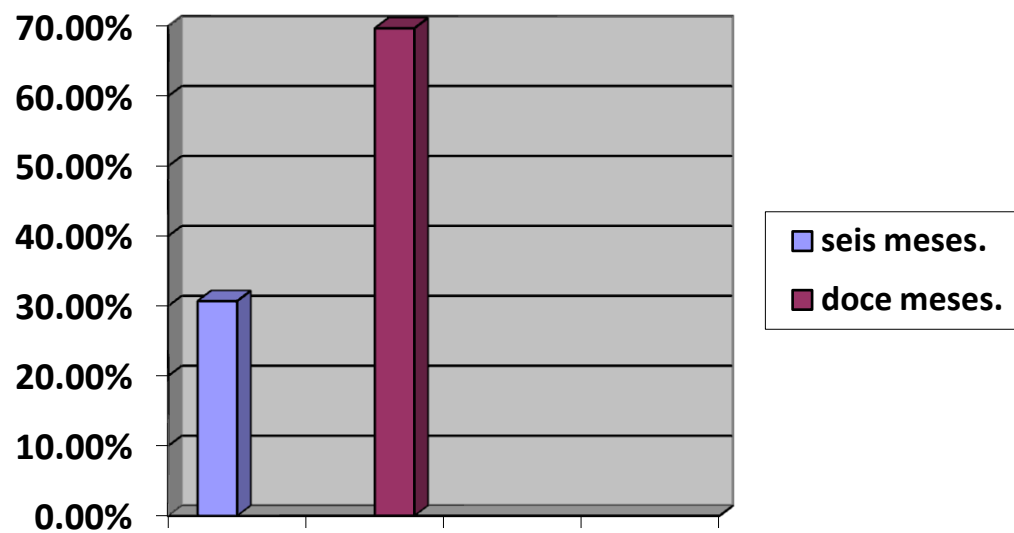


Tabla 3. Lapso de Tratamiento con Interferon.

PRE		POST	
CLASIFICACIÓN	Total	CLASIFICACIÓN	Total
Grado 0	0	Grado 0	4
Grado 1	9	Grado 1	17
Grado 2	19	Grado 2	17
Grado 3	9	Grado 3	0
Grado 4	2	Grado 4	1
Total general	39	Total general	39

Tabla 4. Tabla Pretratamiento y Postratamiento en relación con los grados de Papilomatosis Laríngea Recurrente.

En la Tabla 4. Observamos la relación de los pacientes pre tratamiento con los mismos pacientes pos tratamiento, observando que en los pacientes pre tratamiento la mayoría se encontraba en un grado dos de enfermedad lo que significa una Lesión Localizada en una o dos cuerdas vocales que ya comprometen la luz glótica a comparación de la clasificación post tratamiento en donde este grupo solo se encuentra conformado por 3 pacientes. Así mismo se observa como en la clasificación postratamiento existió una mejoría estadísticamente significativa atribuible al tratamiento encontrándose mediante la prueba de Wilcoxon una $p < 0.01$, observando como el subgrupo de la clasificación cero paso de no tener pacientes a conformarse por cuatro, y como en el subgrupo uno conformado al principio por 9 pacientes en la clasificación postratamiento se encuentra conformado por 17 pacientes, comprobando de esta forma la hipótesis.

Como podemos observar en la clasificación Pretratamiento el síntoma predominante en todos los subgrupos fue la disfonía, seguido por la sensación de cuerpo extraño. Mientras que la disnea solo se presentó en los subgrupos cuatro y cinco. (Tabla 5) En la clasificación postratamiento en la cual se observa al igual que en la clasificación Pretratamiento que la disfonía es el síntoma predominante en esta patología. Con lo que respecta a la sintomatología en general podemos observar como en todos los subgrupos postratamiento hay una disminución de ésta. (Tabla 6)

Clasificación pretratamiento		N
Grado 2	Disfonía	8
	Cuerpo Extraño	3
	Afonía	2
	Tos	3
Grado 3	Disfonía	16
	Cuerpo Extraño	12
	Afonía	5
	Disnea	3
	Tos	4
Grado 4	Disfonía	9
	Cuerpo Extraño	5
	Disnea	5
	Tos	1
Grado 5	Disfonía	2
	Cuerpo Extraño	1
	Disnea	1

TABLA 5. SINTOMATOLOGÍA PRETRATAMIENTO

Clasificación postratamiento		N
Grado 1	Disfonía	1
Grado 2	Disfonía	8
	Cuerpo Extraño	1
Grado 3	Disfonía	11
	Cuerpo Extraño	3
	Afonía	1
	Disnea	2
	Tos	3
Grado 5	Disfonía	1
	Cuerpo Extraño	1
	Afonía	1
	Disnea	1
	Tos	1

TABLA 6. SINTOMATOLOGÍA POSTRATAMIENTO

CONCLUSIONES

La Papilomatosis laríngea Recurrente es causada por el Virus del Papiloma Humano serotipos 6 y 11 principalmente, se trata de una enfermedad recidivante y de curso crónico que se presenta en ambos sexos y prácticamente en todas las edades siendo clasificada en Papilomatosis Laríngea Juvenil y Adulta, los principales factores de riesgo para la enfermedad siguen siendo el nacimiento por canal vaginal de una madre con condilomatosis vaginales sobre todo en las presentaciones juveniles y en las presentaciones adultas las prácticas sexuales orales son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, la etiología de la enfermedad todavía permanece un misterio, algunos autores hablan de factores inmunológicos, erosiones en la mucosa que permiten la facilidad de penetración del virus, e incluso hay teorías que mencionan que el contagio es incierto y no existe explicación alguna.

La papilomatosis representa un problema de salud pública por los altos costos a los sistemas de salud, por el alto número de cirugías que los pacientes requieren para un control apto de la enfermedad, el costo de los medicamentos empleados en el tratamiento y el impacto biopsicosocial que esta enfermedad tiene en la persona. Existen múltiples tratamientos en la actualidad sin embargo los tratamientos quirúrgicos siguen superando a los farmacológicos sobre todo en el tiempo de recidiva de las lesiones y en la potencia con la que las lesiones desaparecen del tracto respiratorio, existen tratamientos como son los COX-2 (Celecoxib) y el Erlotinib como inhibidor del factor de crecimiento los cuales siguen en investigación y no hay mucha información en cuanto a su eficacia.

En este estudio el tratamiento a base de Interferon $\alpha 2B$ en pacientes previamente diagnosticados con Papilomatosis Laríngea Recurrente confirmados a través de biopsia histopatológica y con lapso de tratamiento de entre seis a doce meses se observó que el Interferon logró reducir el grado de Papilomatosis Laríngea en base a la clasificación Pretratamiento y Postratamiento utilizada en este estudio, y que además se logró una disminución en la sintomatología propia de cada paciente.

En la actualidad el uso del Interferon ha ido en decadencia por la invención de nuevas terapias sin embargo el tratamiento farmacológico en la enfermedad sigue siendo un pilar básico en el tratamiento, sobre todo combinado con el tratamiento quirúrgico, las terapias de nueva generación han evolucionado para producir menos efectos adversos en el paciente. El uso de la vacuna cuadrivalente contra el VPH sigue siendo un proyecto experimental, que empieza a aplicarse en países desarrollados.

REFERENCIAS

- 1 **Morgan AH, Zitch RP.** Recurrent papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. *Ear Nose Throat Journal* 1986 19 – 28.
- 2 **Derkay CS.** Task force on recurrent respiratory papillomas a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 1386 – 91.
- 3 **Tasca RA, Clarke RW.** Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child* 2006 91: 689 – 691.
- 4 **Shah HK, Kashima HK, Polk BF.** Rarity of caesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986 . 795 – 799.
- 5 **Microbiologia Medica.** Patrick Murray, Ken S. Rosenthal. 5ta edicion. Edit. El Sevier Mosby. Pag. 489 – 491 y 523 – 533.
- 6 **David W Kimberlin.** Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis. *Division of Pediatrics Infectious Diseases, University of Alabama.* 2009 1091 – 1099.
- 7 **Ioannis N. Mamas, George Sourvino, Demetrios A. Spandidos** *Vaccination against Human Papilloma Virus (HPV) Epidemiological evidence of HPV in Non-genital Cancers.* University of Crete, Greece. *Pathol. Onco. Res.* (2011) 17:103-119
- 8 **Daniel A. Larson & Craig S. Derkay** *Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis.* Department of Otolaryngology/Head and Neck surgery, Eastern Virginia Medical school, VA, USA *APMIS* 2010;118: 450-454.
- 9 **Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N.** *A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis.* *Laryngoscope* 1992; 102:9-13.
- 10 **Chung CH, Gillison ML.** *Human papilloma Virus in head and neck cancer: it's role in pathogenesis and clinical implications.* *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6758-62.
- 11 **Alexandra V Lucs, Rong Wu, Virginia Mulloly.** *Constitutive Overexpression of the Oncogen Rac 1 in the airway in Recurrent Respiratory Papillomatosis Patients is a Targetable Host-Susceptibility factor.* The Feinstein Institute of Medical Research. *Mol Med* 18:244-249 2012.
- 12 **Atikun Limsukon, MD; Irawan Susanto MD, FCCP; Steven M. Dubinett MD.** *Regression of Recurrent Respiratory Papillomatosis with Celecoxib and Erlotinib combination therapy.* *Chest Journal* 2009; 136 /3: 924-928. September.